ITEM 241 : HYPOTHYROIDIE

Hypothyroïdie = hypofonctionnement de la glande thyroïde : fréquente, prévalence plus importante chez la femme (7,5%) que chez l'homme (3%), plus fréquent avec l'âge (10%) ou en cas de syndrome de Turner, trisomie 21 ou diabète auto-immun
- Origine périphérique : - T4L normale : **hypothyroïdie fruste** (infraclinique), avec TSH peu élevée (4 à 10 mUI/L)
  - T4L basse : **hypothyroïdie patente**, avec TSH plus élevée (> 10 mUI/L)
- Origine hypothalamo-hypophysaire = **insuffisance thyréotrope** : hypothyroïdie avec TSH normale ou basse (inadaptée à la valeur de T4L) en cas d'origine hypophysaire, parfois TSH légèrement élevée < 10 mUI/L (dosable mais biologiquement inactive) contrastant avec une T4L basse en cas d'origine hypothalamique

Manifestation	C	**Syndrome d'hypo-métabolisme**	- **Asthénie physique** et **psychique**, **somnolence** - **Hypothermie**, **frilosité** acquise - **Constipation** - **Bradycardie** - **Prise de poids** modeste, contrastant avec une **perte d'appétit**
		Atteinte cutanéo-phanérienne	- **Peau pâle ou jaunâtre** (carotinodermie par ↘ de transformation du carotène en vitamine A), **sèche, squameuse, dépilée** (axillaire, pubienne, queue des sourcils), transpiration diminuée - **Cheveux secs, cassants** - **Lèvres cyanosées**
		Myxœdème cutanéo-muqueux	- **Peau infiltrée, épaissie** : au niveau de la face dorsale des mains et des pieds, des paupières (le matin au réveil) et du visage (« faciès lunaire ») - **Syndrome du canal carpien** - Atteinte ORL : **voix rauque, hypoacousie, macroglossie, ronflements**
		Atteinte neuro-musculaire	- **Enraidissement, crampes, myalgies** - Plus rarement : **tendinite, arthralgie, neuropathie périphérique, syndrome cérébelleux**
		Retentissement endocrinien	- **Galactorrhée** (rare) par hyperprolactinémie en cas d'hypothyroïdie profonde avec TSH > 50 - Troubles des règles : **oligoménorrhée, ménorragie, anovulation** - **Troubles de la libido**
		→ En cas d'**hypothyroïdie fruste** : syndromes modestes ou absents → En cas d'**insuffisance thyréotrope** : symptômes d'hypométabolisme souvent associés à d'autres signes de déficit hypophysaire (insuffisance thyréotrope rarement isolée), sans myxœdème	
	Bio	- **Anémie normocytaire normochrome**, ou plus rarement **macrocytaire** (→ suspecter une maladie de Biermer associée dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune si macrocytose persistante après traitement) - **Hypercholestérolémie** (↗ LDLc) quasi-constante → dosage seulement après traitement de l'hypothyroïdie ou en cas d'hypothyroïdie fruste pour discuter de l'indication de traitement - **Hypertriglycéridémie** (↗ VLDL) par diminution de la dégradation des lipoprotéines, plus rare - ↗ **CPK** ± ↗ **ASAT** et **LDH** : par infiltration des fibres musculaires - **Hyponatrémie de dilution** - **Hyperprolactinémie**	
Complication	Forme cardio-vasculaire		- Atteinte fonctionnelle : **bradycardie sinusale, inotropisme négatif**, voire **insuffisance cardiaque** et **troubles de la conduction** - **Epanchement péricardique** (péricardite myxœdémateuse) : généralement bien toléré, ± associé à un épanchement pleural ou péritonéal - **Coronaropathie** : FdRCV par hypercholestérolémie, peut se démasquer sous traitement substitutif
	Forme neuro-musculaire		- **Etat dépressif, syndrome confusionnel** ou **démence** chez le sujet âgé - **Myopathie proximale** (avec CPK élevées) - **Syndrome d'apnée du sommeil**
	Coma myxœdémateux		= En cas d'hypothyroïdie profonde (TSH > 50), périphérique, ancienne, volontiers en période hivernale, favorisée par une agression (infection, chirurgie, sédatif, antidépresseur) : rare - **Coma calme, hypotonique, hypothermique (mortalité 20%)** - **Bradycardie** avec **allongement du QT, bradypnée, hypotension** - **ROT lents décomposés**, sans signe de localisation - **Hyponatrémie de dilution** majeure et constante

Diagnostic	Confirmation		- **Dosage de la TSH** seule en 1ère intention : ↗ TSH > 4 mUI/L - **Dosage de la T4L** si TSH anormale : profondeur de l'hypothyroïdie ➝ Le dosage de la T3L est inutile en pratique courante (dernière hormone à diminuer)
	Palpation thyroïdienne		- **Goitre** : Hashimoto, post-partum, Riedel, De Quervain, ATS, lithium, carence iodée - **Sans goitre**: thyroïdite atrophique, post-partum, iode radioactif, radiothérapie, iatrogène, centrale
	Bilan étiologique		- **Ac anti-TPO** en 1ère intention, puis **Ac anti-Tg** si négatifs - **Echographie cervicale** systématique ➝ Examens inutiles : **scintigraphie thyroïdienne, thyroglobuline** (sauf hypothyroïdie congénitale)
Thyroïdite auto-immune	**Thyroïdite de Hashimoto**		= Infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien d'origine auto-immune - Possiblement associée à d'autres atteintes auto-immunes ± dans le cadre d'une poly-endocrinopathie : **vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne** (syndrome de Schmidt), **insuffisance ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, maladie cœliaque**… ➝ En cas de croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudo-nodulaire : évoquer un **lymphome**
		C	- **Phase initiale d'euthyroïdie,** asymptomatique (TSH normale), évoluant vers une **hypothyroïdie** par destruction progressive des thyréocytes (↗ TSH progressive) - Débute parfois par une **phase d'hyperthyroïdie transitoire** - **Goitre** ferme et irrégulier
		PC	- **Ac anti-TPO** (parfois à taux très élevé) ou **Ac anti-Tg** (à doser si Ac anti-TPO négatifs) - **Echographie** : goitre globalement hypoéchogène, hétérogène avec des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes
	Thyroïdite atrophique		= D'origine auto-immune, sans goitre : constitue souvent l'évolution d'une maladie de Hashimoto - Survenue tardive, volontiers > 50 ans ou après la ménopause - **Ac antithyroïdiens** souvent moins élevés ou négatifs - **Echographie** : glande de taille normale ou diminuée, hypoéchogénicité diffuse, hétérogène
	Thyroïdite du *post-partum*		= 5% des grossesses : mécanismes auto-immuns identiques ± avec goitre modéré - Phase de **thyrotoxicose initiale** transitoire (2 mois post-partum), parfois inaperçue - Suivi d'une **hypothyroïdie** (3 à 6 mois en post-partum), habituellement transitoire, résolutive dans l'année, parfois définitive
Autres thyroïdites	**Thyroïdie subaiguë de De Quervain**		= **Thyroïdite granulomateuse** : destruction des follicules thyroïdiens - Phase de thyrotoxicose initiale, suivi après 1-3 mois d'une hypothyroïdie, généralement transitoire - **Douleur cervicale intense, syndrome inflammatoire**
	- **Thyroïdite sans anticorps** : tableau de thyroïdite auto-immune sans Ac antithyroïdien - **Thyroïdite iatrogène** - **Thyroïdite infectieuse** (bactérienne, parasitaire) - **Thyroïdite de Riedel** : thyroïdite fibreuse, compliquant une thyroïdite d'Hashimoto, avec hypothyroïdie inconstante		
Autre cause périphérique	**Carence iodée**		= En zone à risque : pays en voie de développement - **Hypothyroïdie** sévère et profonde, retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux »)
	Cause iatrogène		- Thyroïdite : . Par **surcharge iodée** : **amiodarone, produit de contraste iodé** . **Interféron, autres immunothérapies et check-point inhibiteurs** ou **inhibiteur de tyrosine-kinase** (anti-cancéreux) . **IRA-thérapie** ou **radiothérapie cervicale** : possible plusieurs années après - **Surdosage en antithyroïdiens de synthèse** - **Lithium** : **goitre** fréquent, **hypothyroïdie** plus rare
	Cause rare		- **Amylose**, **hémochromatose juvénile** ou **post-transfusionnelle**, **sarcoïdose…**

Causes centrales	**Insuffisance thyréotrope**	= Rarement isolée : souvent révélée par un syndrome tumoral ou une insuffisance antéhypophysaire - Compression hypothalamo-hypophysaire : **adénome hypophysaire, craniopharyngiome, méningiome** - **Séquelle post-chirurgicale** ou **post-radiothérapie** - Séquelle : **méningite, traumatisme crânien, hémorragie méningée, apoplexie hypophysaire, nécrose hémorragique hypophysaire du post-partum** (syndrome de Sheehan), **hypophysite lymphocytaire** - **Génétique** (rare) : déficit de facteur de transcription de l'ontogénèse pituitaire ➝ **IRM hypothalamo-hypophysaire** systématique	
TTT	**Hormono-thérapie susbtitutive**	- **Lévothyroxine L-T4** (Lévothyrox®) : en comprimé, solution buvable ou injectable - **T3** (rarement utilisée) : seule (Cynomel®) ou associée à la T4 (Euthyral®) ➝ Besoins variables selon la profondeur de l'hypothyroïdie : en moyenne **1 à 1,5 µg/kg/jour**	
		Modalités	- 1 prise/jour, à vie, le matin - A jeun, à distance de toute prise de café, thé ou complément alimentaire
		Hypothyroïdie périphérique	= Adaptation selon la TSH seule : contrôle à 6-8 semaines après introduction ou modification de posologie, à 6 mois puis 1/an - Objectif pour la population générale : TSH entre **0,5** et **2,5 mUI/L** - En cas de coronaropathie non contrôlée chez les personnes âgées : normalisation progressive, objectif de TSH stable à **10 mUI/L** - Objectif chez la femme enceinte : **TSH < 2,5 mUI/L**
		Insuffisance thyréotrope	= Adaptation selon la T4L seule (TSH effondrée en cas de substitution correcte) - Objectif : T4L dans le milieu ou le 1/3 supérieur de la normale, avec T3L normale
Stratégie thérapeutique	Hypothyroïdie patente	- Patient < 70 ans sans atcd coronarien ni FdRCV : posologie initiale = 50 à 150 µg/j - Patient > 70 ans ou coronarien ou avec FdRCV : posologie initiale = 12,5 à 25 µg/j, puis augmentation progressive par palier de 12,5-25 µg toutes les 1-2 semaines jusqu'à dose efficace ➝ Le risque de démasquer une coronaropathie est d'autant plus important que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne : surveillance ECG, consultation en cas de douleur thoracique	
	Hypothyroïdie fruste	= Taux de TSH élevé > 4 avec taux de T4L normal, confirmé par un 2ème dosage à 1 mois ➝ Dépistage : femme > 60 ans si atcd thyroïdien, Ac antithyroïdiens ou traitement à risque - **Risque élevé** d'hypothyroïdie patente (TSH > 10 et/ou Ac anti-TPO) : **substitution** recommandée - **Risque faible** d'hypothyroïdie patente (TSH < 10 et absence d'Ac anti-TPO) : **TSH** à 6 mois puis 1/an - **Risque intermédiaire** (manifestations cliniques, hypercholestérolémie) : discussion selon le cas - En cas de grossesse : traitement systématique si TSH ≥ 3 mUI/L, objectif de TSH < 2,5 ➝ Besoins en hormones thyroïdiennes diminués : 25 à 75 µg/jour	
	Traitement intercurrent	= Nécessité d'augmenter la posologie en cas de traitement interagissant avec la lévothyroxine - ↘ Absorption : **sulfate de fer, carbonate de calcium, inhibiteur de la pompe à protons, magnésium** - ↗ Clairance : **phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, sertraline, chloroquine** - ↗ Liaison à la protéine porteuse TBG : **œstrogène**	
	Coma myxœdémateux	➝ Hospitalisation urgente en réanimation : mesures de réanimation, réchauffement - **Hormonothérapie substitutive injectable** - Systématiquement associé au traitement d'insuffisance surrénalienne : **hydrocortisone**	
Grossesse	Grossesse normale	- 1er trimestre : TSH abaissée et T4L à la limite supérieure de la normale - Suite : normalisation de la TSH et baisse de la T4L (pouvant rester basse durant toute la grossesse)	
	Complication de l'hypothyroïdie	- Maternelle : **infertilité** - Obstétrique : **HTA gravidique**, **prééclampsie**, **fausse couche**, **anémie**, **hémorragie du *post partum*** - Fœtale (thyroïde fœtale non fonctionnelle au 1er trimestre ➝ développement nerveux dépendant des hormones maternelles) : **hypotrophie, RCIU, troubles du développement neuro-intellectuel** (même si hypothyroïdie fruste), **souffrance fœtale, mort *in utero*, naissance post-terme** - Néonatale : **goitre néonatal, détresse respiratoire transitoire**	
	TTT	- 1er trimestre : ↗ besoins en lévothyroxine de 25-50% - Surveillance mensuelle de la TSH : objectif < 2,5 mUI/L	

Hypothyroïdie congénitale	Cause	= 1 cas/2500 naissances : dépistage systématique à la naissance (mesure de la TSH) - **Dysgénésie thyroïdienne** : **athyréose, thyroïde ectopique** - **Hypoplasie de la thyroïde** - **Goitre** par **trouble de l'hormonogenèse**
	Manifestations	- Manifestations néonatales : **ictère prolongé**, **constipation**, **retard d'évacuation du méconium**, **hypotonie**, **pleurs rauques**, **difficulté à la succion**, **fontanelles larges** (surtout postérieure), **hypothermie** - **Retard psychomoteur** important et irréversible - **Retard de croissance statural dysharmonieux** - **Ostéodystrophie**
	TTT	- **Hormonothérapie substitutive à vie** par L-thyroxine : posologie initiale augmentée ≥ 10 µg/kg ➔ Aucun retard mental ou retard de croissance si traitement adapté et précoce (avant 12 à 15 jours)